UROVAL®
MIRABEGRON

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Fórmulas
UROVAL 25
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Mirabegron 25,000 mg. Excipientes: óxido de polietileno 40.000 mg, hidroxipropiletilcelosa 1.800 mg, butilhidroxitolueno 0.200 mg, fosfato tricálcico 130.200 mg, estearato de magnesio 3.000 mg, hidroxipropilmetilcelosa E15 1.391 mg, polietilenglicol 400 0.200 mg, polietilenglicol 6000 0.200 mg, talco 0.200 mg, polivinilo K-90 0.200 mg, óxido de hierro amarillo 0.105 mg.

UROVAL 50
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Mirabegron 50,000 mg. Excipientes: óxido de polietileno 80.000 mg, hidroxipropilcelosa 3.600 mg, butilhidroxitolueno 0.400 mg, fosfato tricálcico 260.400 mg, estearato de magnesio 6.000 mg, hidroxipropilmetilcelosa E15 2.782 mg, polietilenglicol 6000 1.116 mg, dióxido de titanio 2.828 mg, talco 2.666 mg, polivinilo K-30 0.200 mg, óxido de hierro amarillo 0.250 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antiespasmódico urinario.
Código ATC: G04BD10

INDICACIONES
Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia urinaria de urgencia en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
UROVAL es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico, que activa la adenilciclasa, aumentando el AMPc intracelular. Se desconoce en humanos, aunque en roedores concentraciones de adenosintrifosfato cíclico (AMPc) en tejido de vejiga de rata y mostró un efecto relajante de la vejiga en modelos funcionales de vejiga de rata. Mirabegron aumentó el volumen medio miccional y disminuyó la frecuencia de las contracciones no miccionales, sin alterar a la amplitud de las contracciones no miccionales y no produjo efecto en la orina residual. En un modelo en monos, mirabegron mostró una disminución de la frecuencia de vaciado. Estos resultados indican que mirabegron potencia la función de almacenamiento de la vejiga sin deterioro significativo de la función de vaciado. Durante la fase de llenado de orina, cuando dista se encuentra en la vejiga, predomina la estimulación de la función simpática.
Los receptores beta 3 adrenérgicos son predominantes nervios, lo que indican probablemente la activación del receptor beta adrenérgico en la musculatura lisa de la vejiga y por tanto, la relajación del músculo liso de la vejiga.
Los receptores beta 3 también están presentes en menor grado predominantemente bajo el control del sistema nervioso parasimpático.
La acetilcolina, liberada a partir de terminaciones nerviosas pélvicas, estimula a los receptores colinérgicos M2 y M3, inducciendo la contracción de la vejiga. La activación de la vía M2 también inhibe el aumento del AMPc inducido por el receptor beta adrenérgico. Se cree que la activación de los receptores M3 por la acetilcolina no debería interferir con el proceso de vaciado. Estos se confirman en ratas con obstrucción parcial de la uretra, en las que mirabegron disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales, sin alterar el volumen miccional, a la presión de vaciado o el volumen de orina residual.

Efectos farmacodinámicos
Urodinámica
Mirabegron a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) con síntomas de urgencia, incontinencia de urgencia y/o de escape leve/moderada, redujo los episodios de urgencia y bien tolerado. Los efectos de mirabegron sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluó en un estudio urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STLV y GAG de Lemitiro, aleatorizados a placebo (n=67), 50 mg (n=66) y 100 mg (n=67) de mirabegron durante 12 semanas y no afectó la forma adversa a la velocidad del flujo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con SVH, el cambio medio en la velocidad de flujo máximo comparado con placebo ascendió a 0.4 ml/s (IC 95% bilateral: 0.33 (10.7%), 1.7 (99.3%) [IC 90.7% (10.598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegron 50 mg y 100 mg.
Efecto sobre el intervalo QT
Mirabegron a dosis de 50 mg o 100 mg no tenía efecto sobre el intervalo QT corregido con el método individual. Mirabegron no prolongó el intervalo QTc cuando se evaluaba por sexo y edad.
En un estudio complejo QT (TQT) (n=184 varones sanos y n=133 mujeres sanos) de mirabegron a dosis de 100 mg y 200 mg (dosis de 2 veces la dosis terapéutica) de mirabegron (n=44) y a dosis de 400 mg (dosis de 4 veces la dosis terapéutica) (n=90 y n=90) y placebo (n=90 y n=90) y moxifloxacina (400 mg) una vez al día) sobre el intervalo QTc, los datos supeditadas/ajustados representaron aproximadamente 2.8 y 6.5 veces más que la dosis terapéutica, respectivamente. Se usó como control positivo una dosis de 400 mg de moxifloxacina, que prolongó el intervalo QTc en aproximadamente 10 ms. Los efectos de mirabegron independientes indicaron al control placebo (dosaro cruzado parallel). Tanto en los varones como en las mujeres que recibieron 200 mg de mirabegron, no se observaron efectos en el intervalo QTc confiados del 90% (IC 90% bilateral) superior de 10 ms en ninguno de los puntos temporales para la diferencia media de tiempo equivalente más larga con respecto al placebo (dosis de 400 mg).
En mujeres a las que se administró mirabegron a dosis de 50 mg, la diferencia media con respecto al placebo en el intervalo QTcI a las 5 horas después de la dosis fue de 1.2 ms (IC 90% bilateral: 0.4, 2.0). Para la dosis de 100 mg, la diferencia fue de 2.0 ms (IC 90% bilateral: 0.7, 3.3). Ninguno de los límites de confianza superiores del 90% estaba por encima de 10 ms. A una dosis de mirabegron de 200 mg, el intervalo QTcI no ascendía de 10 ms en ningún punto temporal en los varones, mientras que en las mujeres el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral excedía de 10 ms entre las 2 y las 12 horas después de la administración de la dosis. Se observó un efecto del intervalo QTcI a dosis de 400 mg. El límite superior del IC del 90% estaba por encima de 15.44 ms. Los resultados de QTcF y QTcB concordan con los de QTcI.
Los efectos de mirabegron sobre el intervalo QT/QTc también se evaluaron en ECG de forma dependiente de la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 50 mg a 200 mg examinado. La diferencia media máxima con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca fue de 1.2 latidos por minuto (IC 90% bilateral: 0.9, 1.5) para la dosis de 200 mg.
Efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes con HV
En un estudio combinado de fase III, doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas de duración controlado con placebo, dosis ciego fase 3 de 12 semanas de duración que recibieron 50 mg de mirabegron una vez al día, se observó un aumento en la diferencia media con respecto al placebo de aproximadamente 1 lpm en la frecuencia del pulso y de aproximadamente 1 mm Hg o menos en la presión arterial sistólica y diastólica. Aproximadamente 1% de los pacientes tuvieron un cambio de el pulso y en la presión arterial sin revestirlas tras la interrupción del tratamiento.
Efectos sobre la presión intraocular (PIO)
Dosis de 100 mg mirabegron una vez al día no aumentaron la PIO en sujetos sanos tras 56 días de tratamiento.
Un estudio de fase III, doble ciego, se evaluó el efecto de mirabegron sobre la PIO usando la biomediante de aplanación de Goldmann en 213 sujetos sanos, una dosis de 100 mg de mirabegron no era inferior al placebo para la variable principal de PIO a las 2 horas después de la administración de la dosis en el día 28 y a las de 54 en PIO media por sujeto, el límite superior del IC del 95% bilateral para la diferencia entre tratamientos entre 100 mg de mirabegron y placebo era de 0.3 mm Hg.
Clínica eficaz y seguridad
La eficacia de mirabegron se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración en pacientes adultos con la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia de urgencia, moderada o grave. Se aleatorizaron 1.978 pacientes de edad media de 59 años (intervalo de 18 a 93 años). La población del estudio estaba compuesta por aproximadamente el 48% de pacientes no tratados anteriormente con antimuscarínicos y aproximadamente el 52% de pacientes tratados anteriormente con antimuscarínicos. Aproximadamente el 12% de pacientes no recibieron un control activo (biberoches de liberación prolongada).
Mirabegron 50 mg administrado una vez al día mejoró significativamente el total de los parámetros de eficacia del estudio en comparación con el placebo a las 24 horas y 23 cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de micciones en 24 horas basado en un diario miccional de 3 días. Mirabegron mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo en todos los parámetros secundarios del estudio: volumen medio por micción (mililitros [ml]), grado medio de urgencia, número medio de episodios de urgencia incontinencia de urgencia en 24 horas, número medio de episodios de urgencia en 24 horas y número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas. Mirabegron 50 mg una vez al día fue eficaz en los pacientes que no habían tomado antes y la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. En un estudio de 12 semanas de duración, la eficacia de mirabegron disminuía con el efecto de mirabegron durante el periodo de tratamiento.
Mejora subjetiva en las medicciones de la calidad de vida relacionadas con la salud
Los pacientes que participaron en los estudios de fase III de 12 semanas de duración de tratamiento de los síntomas de VH con Mirabegron una vez al día se dio como resultado una mejora estadísticamente significativa con respecto al placebo en las siguientes medicciones de calidad de vida relacionada con la salud: satisfacción con el tratamiento y molestia de los síntomas.
Eficacia y seguridad en pacientes con síntomas neurológicos/urinarios para la VH.
Se demostró la eficacia en pacientes con síntomas neurológicos/urinarios para la VH. Además, mirabegron mostró eficacia en pacientes que presentaban síntomas neurológicos/urinarios para la VH con antimuscarínicos debido a un efecto insuficiente.

FARMACOCINÉTICA
Absorción
Tras la administración oral de mirabegron en voluntarios sanos, el fármaco se absorbe bien y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 3 horas y se ve a 5 horas. La biodisponibilidad absoluta aumenta del 29% a dosis de 25 mg al 35% a dosis de 50 mg. La Cmáx media y el AUC media aumentaron proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 mg a 50 mg. La farmacocinética de dosis sencillas y repetidas es similar. La cantidad de 21 mg de la dosis de 50 mg de mirabegron, aumentó la Cmáx y el AUCtau aproximadamente 2.9 y 2.6 veces, respectivamente, mientras que el aumento de 4 veces en la dosis, de 25 mg a 100 mg de mirabegron, aumentó la Cmáx y el AUCtau aproximadamente 8.4 y 8 veces, respectivamente. Mirabegron alcanza el estado estacionario en 7 días, con acumulación de 2 veces en la dosis de 50 mg. Después de una administración diaria, la exposición en plasma de mirabegron en estado estacio- nario es predecible y aproximadamente 2 veces superior a la observada tras la dosis única.
Efecto de los alimentos sobre la absorción
La administración conjunta de un comprimido de 50 mg con una comida con alto contenido en grasas (800 kcal) no afectó a la Cmáx y a la exposición (AUC) de mirabegron en comparación con el ayuno. Los cambios en la Cmáx y el AUC de mirabegron ni 75% y el 61%, respectivamente. En los estudios en fase III, mirabegron se administró con o sin alimento y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Por tanto, mirabegron puede tomarse con o sin alimentos a la dosis recomendada.
Distribución
Mirabegron se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de mirabegron es aproximadamente 1.670 litros. Se une moderadamente al 71%, a proteínas plasmáticas (albúmina y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa 1glicoproteína ácida. Mirabegron se distribuye en eritrocitos y su concentración en eritrocitos es de aproximadamente 0.6 L/kg. Mirabegron está aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.
Biotransformación
El fármaco se metabiliza a través de múltiples vías que implican desglucuación, oxidación, glucuronidación (directa) e hidrólisis de amidas. Mirabegron es el principal componente en circulación tras la administración de una única dosis de 100 mg. Mirabegron fue observado como metabolitos principales en el plasma humano; además.
son glucurónidos en fase 2 que representan el 18% y el 11% de la exposición total. Estos metabolitos no son farmacológicamente activos.
En base a los estudios in vitro, mirabegron es poco probable que inhibe el metabolismo de los fármacos administrados en combinación con sustratos de metabolizadores que actúan por mediación de CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, porque mirabegron no inhibió la actividad de estas enzimas a concentraciones terapéuticas. Mirabegron inhibe el CYP3A4 y el CYP3A2 in vitro. Se desconoce si mirabegron inhibe o induce los metabolitos clínicamente relevantes del transporte mediado por el OCT.
Mirabegron es un inhibidor del CYP2D6 y del CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo catalizado de mirabegron, los cambios en la exposición a mirabegron inexistentes tienen una función limitada en la eliminación total. Los estudios in vitro de la inhibición del metabolismo del CYP2D6 y la subfamiliaenzima, la 3CYP y posibles interacciones del CYP3A4 y del AUC0inf de un único dosis de 200 mg de mirabegron administrado en ausencia de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo.
Polimorfismo del CYP2D6
En sujetos sanos que genotipificaron como metabolizadores lentos de los sustratos del CYP2D6, mirabegron actuaron sustitutos para la inhibición de CYP2D6, la media de la Cmáx y del AUC0inf de una única dosis de 200 mg de mirabegron IR de mirabegron eran el 14% y el 19% más altos que en aquellos que metabolizan rápidamente el CYP2D6. Los datos de seguridad de mirabegron en los sujetos que tiene un impacto mínimo sobre la media de la exposición en plasma o mirabegron. No se prevé la interacción de mirabegron con inhibidores concomitantes de CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A2 o con sustratos de transportadores de OCT. Mirabegron no es un inhibidor del CYP2D6 y no afectó a la farmacocinética de los sustratos para sus metabolizadores lentos de CYP2D6.
Eliminación
El aclaramiento corporal total (Cl/ot) del plasma es aproximadamente de 57 l/h. La semivida de eliminación terminal (t1/2) es aproximadamente de 50 horas. El aclaramiento renal (CLR) es aproximadamente de 13 l/h, que se corresponde con prácticamente el 35% del CLtot. La eliminación renal de mirabegron se produce mediante secreción activa y difusión pasiva en el riñón. La eliminación biliar/fecal tras la administración oral de mirabegron marcado en dosis dependiente y escala

desde aproximadamente el 6.0% tras una dosis diaria de 25 mg al 12.2% a la dosis diaria de 100 mg. Tras la administración de 160 mg de mirabegron a voluntarios sanos
Aproximadamente el 55% del marcaje radiactivo se recuperó en la orina y el 34% en las heces. El mirabegron inalterado representa el 45% de la radiactividad en la orina, lo que indica la presencia de metabolitos. El mirabegron inalterado representa la mayoría de la radiactividad fecal.
Edad
La Cmáx y el AUC de mirabegron y sus metabolitos después de dosis múltiples de 50 mg en pacientes ancianos (≥ 65años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).
Sexo
La Cmáx y el AUC son aproximadamente del 40% al 50% más altos en mujeres que en varones. Las diferencias entre sexos en la Cmáx y el AUC se atribuyen a diferencias ciss en el peso corporal y en la biodisponibilidad.
Raza
La farmacocinética de mirabegron no está influenciada por la raza.
Insuficiencia renal
Tras administración de una única dosis de 100 mg de mirabegron a voluntarios con insuficiencia renal leve (TFG- MDRD del 60 a 89 mL/min/1,73 m2), la media de la Cmáx y el AUC0inf de mirabegron aumentaron 1.3 y 1.4 veces respectivamente, en voluntarios con una insuficiencia renal moderada (TFG-MDRD del 30 a 59 mL/min/1,73 m2), la Cmáx y el AUC aumentaron 1.6 y 2.1 veces respectivamente.
Las Cmáx y el AUC de mirabegron y sus metabolitos después de dosis múltiples de 50 mg, los valores medios de la Cmáx y el AUC eran el 92% y el 118% más altos, respectivamente, en pacientes que requieren hemodiálisis, en tres terminal (TFG < 15 mL/min/1,73 m2) en pacientes que requieren hemodiálisis.
Insuficiencia hepática
La farmacocinética de una única dosis de 100 mg de mirabegron en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), la media de la Cmáx y el AUC0inf de mirabegron eran el 19% y el 65% más altos, respectivamente, que en voluntarios con una función hepática normal. En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), los valores medios de Cmáx y AUC eran el 175% y el 65% más altos, respectivamente, que en voluntarios con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Adultos (incluidos ancianos) con insuficiencia renal leve
La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos.

Insuficiencia renal moderada o grave
Mirabegron no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 mililitros/1,73 m2 o pacientes que requieren hemodiálisis) o con insuficiencia renal moderada (TFG 30 a 59 mililitros/1,73 m2), por lo tanto, no se recomienda su administración en estos pacientes.
En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia de una presencia de inhibidores potentes del CYP3A.

		Inhibidores potentes del CYP3A	
		Concomitantes	Contraindicados
Insuficiencia renal	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado
	Grave	No recomendado	No recomendado
Insuficiencia hepática	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado
	Grave	No recomendado	No recomendado

Niños
Niños menores de 18 años. No debe administrarse a niños menores de 18 años, ya que no se ha demostrado su seguridad y eficacia.

Forma de administración
Vía oral. Los comprimidos UROVAL debe tomarse una vez al día, con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Pacientes con hipertensión no controlada con valores de presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Insuficiencia hepática
No se ha estudiado mirabegron en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 mililitros/1,73 m2) o con insuficiencia renal moderada (TFG 30 a 59 mililitros/1,73 m2), por lo tanto, no se recomienda su administración en estos pacientes.
Pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15 a 29 mililitros/1,73m2) o con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de mirabegron en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A
Hipertensión
No se ha estudiado mirabegron en pacientes con hipertensión grave no controlada (presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg); por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos en inhibidores en pacientes con hipertensión en pacientes y grado arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg.
Prolongación del intervalo QT/QTc en pacientes con enfermedad cardíaca
Mirabegron no ha demostrado ser clínicamente relevante prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. Sin embargo, ya que en estos ensayos no se ha estudiado mirabegron en pacientes con enfermedad cardíaca clínicamente significativa, no se puede descartar que mirabegron pueda tener un prolongar el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegron en estos pacien- tes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegron en estos pacien- tes.
Pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical y pacientes que tomen medicamentos para obstrucción en el tracto de salida vesical
En la experiencia de comercialización con mirabegron, mirabegron ofrecen en pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical (OSV) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos aproximadamente 1 de 10 pacientes, y que edemas tomen mirabegron.
Pacientes con disminución de la urgencia de micción con OSV, no demostró ningún beneficio adicional en comparación con placebo en pacientes con OSV, sin embargo, mirabegron debería ser administrado con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Interacciones medicamentosas
Efecto de otros fármacos
El efavirín, los fármacos y se metabolizada a través de múltiples vías. Mirabegron es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, bulfotiocinetanosa, unidrina 1A4 y transportadores de OCT. Los estudios de interacción farmacocinética (FC) en vivo (FC) y de los transportadores de unión de los cationes orgánicos (OCT) y OCT2. Los estudios de mirabegron en microsomas hepáticos humanos y transfectados con transportadores humanos OCT2 no estudios de interacción de mirabegron con metoprolol y con metformina se usaron 180 mg de mirabegron de liberación prolongada.
No se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando se usan inhibidores gran y los medicamentos que inhiben, inducen o sean sustrato para una de estas enzimas o transportadores. Mirabegron no inhibe el CYP3A4 y no inhibe los transportadores OCT2 y OCT1 en dosis de 200 mg.
Efecto de los inhibidores enzimáticos
Ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4)
Las sustancias que son inductoras del CYP3A o Pgp disminuyen las concentra- ciones plasmáticas de mirabegron. No se requiere ajuste de dosis para mirabe- gron cuando se usa con inductores del citocromo P450 moderados y citrico inductor.
Efecto de mirabegron sobre los sustratos CYP2D6
Los estudios de interacción farmacocinética de mirabegron sobre CYP2D6 se moderada a la dosis de 200 mg de mirabegron administrada 11 días siguientes a la intervención del tratamiento con mirabegron. La administración de dosis múltiples de mirabegron de 50 mg aumentó el AUC de metoprolol en un 90% y en un incremento del 23% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis de 100 mg de mirabegron aumentó el AUC en un incremento del 90% y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.
Los medicamentos administrados a mirabegron se administra de forma concomitante con sustratos de CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, metabolizadores de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, flecainida, propafenona y metoprolol en dosis cardiovasculares, antidepresivos tricíclicos, que antagonizan los receptores de serotonina, fenfetamina) se recomienda precaución si mirabegron se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 con un estrecho margen terapéutico.
Efecto de mirabegron en los transportadores
Digoxina (sustrato de Pgp) Los estudios de interacción farmacocinética de mirabegron con digoxina (sustrato de Pgp) y otros sustratos de transportadores de OCT, mirabegron aumentó la Cmáx y el AUC de digoxina en un 29% y 27% respectivamente, cuando se administraron conjuntamente a voluntarios sanos. Para los pacientes que estén iniciando una combinación de mirabegron con digoxina, se recomienda el control de la digoxina y el ajuste de la dosis de digoxina cuando se administre mirabegron. Se desconoce el potencial de mirabegron para la inhibición de Pgp cuando se combina mirabegron con otros sustratos de transportadores de Pgp.
Otras interacciones
No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegron con: warfarina, R-warfarina, S-warfarina, digoxina, tamsulosina, solifenacina, metoprolol, metformina o un anticoagulante oral combinado que contenga etinylestradiol y levonorgestrel.
Efecto de mirabegron en otros fármacos
El aumento de la exposición a los medicamentos debido a las interacciones farmacoló- cas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los efectos adversos no clínicos identificados órganos diana de toxicidad que coincidían con los observados en humanos.
Se observaron en ratas aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y cambios en los parámetros de coagulación a niveles de exposición 2 veces superiores a la exposición en humanos. Estos cambios no se observaron en perros o monos. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad no han mostra- do ningún peligro especial para los humanos.
No se observaron efectos sobre la fertilidad o otros indicadores reproductivos en humanos fueron 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) en ratas macho y hembras. Se observó un aumento de la pérdida de implantación y de la mortalidad embrionaria temprana (no cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Se observaron malformaciones cardiovasculares (ventrículo izquierdo de doble salida y de ventrículo izquierdo) y de la pérdida post-implan- tación a exposiciones sistémicas 19 veces superiores a las observadas a la DMRH. La toxicidad embrionari observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad materna. Se desconoce la relevancia para humanos de estos hallazgos. No se conoce mostraron ser medicadas los efectos adversos en humanos.
Los estudios farmacológicos realizados con mirabegron marcado con radiactivo en ratas lactantes demostraron que el fármaco y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas a niveles que son aproximadamente 1.7 veces superior a los niveles plasmáticos a horas después de la administración.

Embarazo
Existen limitados relativos al uso de mirabegron en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No

se recomienda utilizar UROVAL durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia
Mirabegron se excreta en la leche de roedores y por tanto, se espera que esté presente en la leche humana. No se han realizado estudios para determinar los efectos de mirabegron en la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos en el lactante.
Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegron sobre la fertilidad en animales. No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana.

Uso en Pediatría
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegron en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Mirabegron ejerce efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas a nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
Mirabegron 50 mg una vez al día evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.646 recibieron al menos una dosis de mirabegron en un programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegron al menos durante 1 año y 1.000 pacientes al menos durante 6 meses. Mirabegron a dosis de 50 mg durante 12 semanas de duración, en 800a los pacientes comparó el tratamiento con mirabegron y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron durante los tres estudiados controlados con placebo de 12 semanas de duración fueron: taquicardia, nasofaringitis y infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1.2% en los pacientes que recibieron 50 mg de mirabegron. La taquicardia indujo el abandono en el 0.1% de los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2.9% en pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. La frecuencia de nasofaringitis fue del 2.1% en pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. Entre las reacciones adversas graves se incluía la filoritación auricular (0.2%).
Reacciones adversas en pacientes varones con SVH. Un estudio con control activo (tolterodina) de 12 días de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego, de 12 semanas de duración.
En la siguiente tabla se refieren las reacciones adversas observadas en pacientes con SVH en los estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración y en el estudio de 12 semanas de duración con control activo, que tuvo frecuencias (≥1/100, frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencias	Poco frecuentes	Raras
Infecciones y infestaciones	Infección del tracto urinario	Infección vaginal	
Trastornos inmunitarios		Edema de papilas	
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Palpitación Fibrilación auricular	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estreñimiento Náuseas	Diarrea	Edema labial
Trastornos del oído y del laberinto vestibular		Vértigo Dolor de oídos	Vasculitis Leucocitoclasica
Trastornos hepatobiliares		Enzimas hepáticas aumentadas	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción papular Erupción pustular Erupción Prurito Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conectivo		Artralgia Espasmos de las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Prurito vulvovaginal	
Exploraciones complementarias		Aumento de la presión arterial Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento niveles de ALT Aumento niveles de ALT	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos		

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
• Crisis hipertensiva.
Reacciones adversas de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
• Insomnio
UROVAL puede aumentar la posibilidad de producir retención orinaria si tiene una obstrucción de la salida de la vejiga o si el paciente está tomando otros medica- mentos para tratar la vejiga hiperactiva.

Sobredosificación
Se ha notificado administración a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 8 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 20 latidos por minuto (1 de 8 sujetos). Se observaron aumentos de la presión arterial hasta 200 mg durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos.
El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, consultar al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 (0800-444-8804)
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4654-7777 (0800-333-0160)
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

PRESENTACIÓN
Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Fecha de última revisión: diciembre de 2018.

FORMA DE CONSERVACIÓN
- Conservar entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.
Certificado N° 56.870.
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A su MÉDICO

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar UROVAL y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información es periódica a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas
UROVAL 25
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Mirabegron 25,000 mg. Excipientes: óxido de polietileno, hidroxipropilcelosa, butilhidroxitolueno, fosfato tricálcico, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelosa E15, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, talco, povidona K-90, óxido de hierro amarillo.

UROVAL 50
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Mirabegron 50,000 mg. Excipientes: óxido de polietileno, hidroxipropilcelosa, butilhidroxitolueno, fosfato tricálcico, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelosa E15, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, talco, povidona K-90, óxido de hierro amarillo.

¿Qué es UROVAL y para que se usa?
UROVAL contiene el principio activo mirabegron. Es un medicamento que relaja el músculo liso de la vejiga (ensanchando receptores beta 3 adrenérgicos), lo que reduce los síntomas asociados a la vejiga hiperactiva.
Se usa para el tratamiento sintomático de la urgencia miccional en adultos que:
• Necesitan vaciar su vejiga repentinamente (denominado urgencia miccional).
• Tienen que vaciar su vejiga más a menudo de lo normal (denominado aumento de la frecuencia miccional).
• Son incapaces de retener la orina cuando su vejiga está llena (denominado incontinencia de urgencia).

Antes de usar UROVAL
No use UROVAL
• Si tiene hipertensión o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
• Si tiene presión arterial muy alta no controlada.

Tenga especial cuidado con UROVAL
Informe a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar UROVAL:
• Si tiene problemas para vaciar su vejiga o tiene un chorro de orina débil o si toma otros medicamentos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva tales como antimuscarínicos.
• Si tiene problemas de riñón o de hígado. Puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis o puede decidir que no use UROVAL especialmente si tiene problemas de hígado graves o problemas de riñón graves (insuficiencia renal o patrimonio). Informe a su médico sobre los medicamentos que toma.
• Si tiene una anomalía conocida en el electrocardiograma (estudio del corazón) o si padece una enfermedad del corazón, o si toma medicamentos para el corazón conocido por causar dicha anomalía tales como: medicamentos utilizados para las alteraciones del ritmo cardíaco como por ejemplo quinidina, sotalol, procainamida, disfoto, flecainida, sertindol, amiodarona, medicamentos utilizados para la orina alérgica; medicamentos antipsicóticos (medicamentos para enfermedades graves de la mente como por ejemplo esquizofrenia o delirios) como clorpromazina, agentes antiinfecciosos como por ejemplo pentamidina, moxifloxacina, eritromicina y claritromicina.

Tome simultáneo de otros medicamentos
Informe a su médico farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o tiene previsto tomar otros medicamentos. Por ejemplo:
UROVAL puede afectar al modo en cómo funcionan otros medicamentos. Por lo que otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.
Puede que sea necesario que su médico ajuste la dosis de medicamentos (como digoxina, metoprolol, propafenona, fenfetamina, medicamentos para anomalías del ritmo cardíaco), mirgenitina o desipramina (medicamentos utilizados para la depresión). Estos medicamentos específicos pueden requerir que su médico ajuste la dosis.
Informe a su médico si usted utiliza digoxina, (un medicamento para la insuficiencia cardiaca) en caso de anomalías del ritmo cardíaco. Su médico medirá los niveles en sangre de este medicamento. Si el nivel en sangre está bajo o alrededor del límite, su médico puede ajustar la dosis.
• Informe a su médico si usted utiliza desglucetan (medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una cirug